

· 现场调查 ·

老年周围动脉硬化闭塞病与血浆纤维蛋白原、血小板聚集率关系的研究

王洁 李小鹰 何耀 倪彬

【摘要】目的 探讨血浆纤维蛋白原、血小板聚集对老年周围动脉硬化闭塞病(PAOD)的影响。**方法** 在北京市万寿路地区20 411名老年居民中,以家委会为单位整群随机抽样2121人,男941人,女1180人,最大年龄89岁,最小年龄60岁,平均年龄 68.51 ± 4.83 岁。以踝动脉指数 < 0.9 为PAOD诊断标准。以此诊断分成PAOD与非PAOD人群。在PAOD人群中抽取病例组232例,其中男73例、女159例,平均年龄 70.97 ± 6.46 岁;在非PAOD人群中按完全随机方式抽取对照组464人,其中男217人、女247人,平均年龄 68.63 ± 5.29 岁。病例组与对照组均化验血浆纤维蛋白原浓度,血小板最大聚集率及3 min血小板聚集率。同时在两组中对PAOD患病有影响的因素进行多元logistic逐步回归分析。**结果** PAOD病例组血浆纤维蛋白原($435.45 \text{ mg/dl} \pm 115.25 \text{ mg/dl}$)高于对照组($360.96 \text{ mg/dl} \pm 93.52 \text{ mg/dl}$), $P = 0.001$; 3 min血小板聚集率($48.76\% \pm 23.90\%$)高于对照组($43.50\% \pm 26.76\%$), $P = 0.012$ 。logistic回归结果也显示血浆纤维蛋白原($OR = 0.994, 95\% CI: 0.992 \sim 0.994$)及3 min血小板聚集率($OR = 0.578, 95\% CI: 0.403 \sim 0.829$)为对PAOD患病有显著意义的因素。**结论** PAOD患者中血浆纤维蛋白原水平增高,血小板聚集功能增强。

【关键词】 周围动脉硬化闭塞病; 血浆纤维蛋白原; 血小板聚集

Study on the relationship of plasma fibrinogen, platelet aggregation rate and peripheral arterial occlusive disease WANG Jie*, LI Xiao-ying, HE Yao, NI Bin. *Department of Emergency, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China

【Abstract】 Objective To detect the relationship of plasma fibrinogen, platelet aggregation rate and peripheral arterial occlusive disease (PAOD) in the elderly. **Methods** Cross-sectional survey for PAOD was implemented. Two thousands one hundred twenty-one subjects aged 60-89 years, male 941, female 1180, means aged 68.51 ± 4.83 years, were randomly selected out of 20 411 elderly residents within 94 residential communities on the Wanshoulu area, Beijing. Case group involved 232 subjects, including 73 males and 159 females, with mean age 70.97 ± 6.46 years, were randomly selected from the PAOD group on the PAOD cross-sectional study. 464 subjects were involved in the control group, including 217 males and 247 females, with mean age of 68.63 ± 5.29 , were randomly selected beyond the PAOD group on the PAOD cross-sectional study. Plasma fibrinogen level and platelet aggregation rate were determined in both groups. T test between the two groups was performed. The factors contributing to PAOD in this study (including: age, gender, smoking, obesity, family history of hypertension, diabetes, coronary artery disease, stroke and triglycerides, cholesterol, high density lipoprotein, low density lipoprotein, plasma fibrinogen, platelet aggregation rate) were performed using logistic regression analysis by diagnostic criteria of PAOD in this study. Stepwise selection was also used in this multivariate regression analysis. **Results** Plasma fibrinogen level ($435.45 \text{ mg/dl} \pm 115.25 \text{ mg/dl}$), was higher in the PAOD group than in the control group ($360.96 \text{ mg/dl} \pm 93.52 \text{ mg/dl}$, $P = 0.001$). Platelet aggregation rate at 3 minute ($48.76\% \pm 23.90\%$) in the PAOD group was higher compared with the control group ($43.50\% \pm 26.76\%$) with $P = 0.012$. Logistic regression analysis showed that factors, as plasma fibrinogen ($OR = 0.994, 95\% CI: 0.992 \sim 0.994$), platelet aggregation rate at 3 minute ($OR = 0.578, 95\% CI: 0.403 \sim 0.829$) were independent risk factors contributing to PAOD in this study. **Conclusion** Plasma fibrinogen level and platelet aggregation rate were higher in the older patients of PAOD. It is possible for clinical physicians to inhibit platelet aggregation and reduce plasma fibrinogen level in the PAOD patients.

【Key words】 Peripheral arterial occlusive disease; Plasma fibrinogen; Platelet aggregation

周围动脉硬化闭塞病(PAOD)与许多年龄相关性心脑血管疾病有共同的危险因素,是全身血管系统动脉粥样硬化的一种标志^[1]。有研究报道,老年人群中血浆纤维蛋白原、血小板聚集率增高^[2]。但目前有关老年 PAOD 的患病影响因素与血浆纤维蛋白原、血小板聚集率的关系研究未见报道。本研究是国内首次在老年 PAOD 横断面调查的基础上,进行的有关老年 PAOD 的患病影响因素与血浆纤维蛋白原、血小板聚集率的关系研究,旨在为老年 PAOD 的抗血小板聚集、降低血浆纤维蛋白原治疗提供参考依据。

对象与方法

1. 抽样方法:以北京市万寿路地区 94 个居委会为单位进行整群随机抽样,抽取 9 个居委会(10%)。每个居委会城市老年居民的被调查率 > 85%。总调查人数 2121 人,代表万寿路地区老年居民 20 411 人(10%)。其中年龄最大 89 岁,最小 60 岁,平均年龄 68.51 岁 ± 4.83 岁。

2. PAOD 的诊断标准^[3]:

(1) 踝踝动脉压测量:患者在 23℃ 左右的室温安静休息 10 min,平卧位测量双侧踝、肱动脉血压,测量患者臂、踝围,根据血压测量标准选择合适的袖带,将多普勒探头置于袖带下方 2 cm 踝、肱动脉搏动处,探头通过耦合剂与皮肤轻轻接触,探头与皮肤夹角在 60° 左右,采集到血流声音信号后,手动充气至收缩压以上 20 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),以 2 mm Hg/s 的速度缓慢放气,出现血流声音信号时读取读数,间隔 1-2 min,连续 3 次测量后取平均值,得到该侧踝、肱动脉收缩压。踝动脉测量部位为双侧足背动脉,将多普勒探头置于足背动脉搏动处。足背动脉消失的患者测量胫后动脉收缩压,方法同上。

(2) 踝动脉指数(ankle arm index, AAI)计算:双侧踝动脉收缩压的最小值/双侧肱动脉收缩压的最大值。

(3) PAOD 的诊断标准: AAI < 0.9。Thulesius, Gjores^[4] 和 Chamberlain 等^[5]早在 20 世纪 70 年代以周围动脉血管造影为基础,对 AAI 诊断 PAOD 的敏感性与特异性进行研究。如果以 AAI < 0.9 为界限,AAI 诊断加权后的平均敏感度为 82%,特异性为 98%;如果以 AAI < 1.0 为界限,AAI 诊断加权后的平均敏感度为 88%,特异性为 81%。此后,在国际

许多大型 PAOD 流行病学研究中都以 AAI < 0.9 为诊断 PAOD 的标准^[3]。

3. 血小板聚集率及血浆纤维蛋白原测定:在 PAOD 组中,有 232 例进行血浆纤维蛋白原、血小板聚集率化验检查,其中男 73 例、女 159 例,平均年龄 70.97 岁 ± 6.46 岁;在非 PAOD 组中完全随机按 1:2 抽取 464 人作为对照组,进行血浆纤维蛋白原、血小板聚集率检查,其中男 217 人,女 247 人,平均年龄 68.63 岁 ± 5.29 岁。

受检查者近 2 周内无服用影响血液凝聚系统药物史,安静 10 min 一次性抽取肘静脉血,血样在 18℃ 左右下保存,抽血后 40 min 内送至解放军总医院血栓室化验检查。血浆纤维蛋白原测定以日本 Sysmex CA-6000 机器,采用散射比浊法测定血浆纤维蛋白原。血小板聚集率测定以美国 CHRONOLOG 机器,采用透体比浊法测出血小板聚集率曲线图,并读出最大聚集率和 3 min 聚集率。正常值:血浆纤维蛋白原 200~400 mg/dl;最大聚集率和 3 min 聚集率 40%~60%。

4. 既往主要疾病的诊断标准:

(1) 冠心病:诊断依据 1979 年中华心血管学会冠心病诊断标准。有以下二条之一者:①既往有二级甲等以上医院诊断此病病史;②本次调查经专科医师确诊者。

(2) 高血压病:以 1999 年全国高血压病防治标准为高血压病的诊断,有以下二条之一者:①既往有二级甲等以上医院诊断此病病史;②本次调查连续 3 天测量血压收缩压 ≥ 140 mm Hg 或舒张压 ≥ 90 mm Hg。

(3) 糖尿病:有以下二条之一者:①既往有二级甲等以上医院诊断此病病史;②本次空腹血糖 ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) 或餐后血糖 ≥ 200 mg/dl (11.7 mmol/L)。

(4) 脑卒中:有以下二条之一者:①既往有二级甲等以上医院诊断此病病史;②本次检查有脑卒中后遗症。

(5) 高胆固醇血症、高甘油三酯血症^[6]:近 2 年内有二级甲等以上医院检验超过此值的病史为阳性 [胆固醇 (TC) > 5.72 mmol/L; 甘油三酯 (TG) > 2.26 mmol/L]。

(6) 慢性支气管炎:有慢性支气管炎病史者。

(7) 高血压病、糖尿病病程:确诊此病到此次调查时的年数。

5. 调查涉及影响因素的定义:①吸烟为每天至少 1 支持续 1 年以上者;②家族史为近三代家族中有高血压、糖尿病、脑卒中、冠心病等病之一者为阳性;③肥胖^[7]: 体重指数(BMI) ≥ 28 , 腰围指数男性 ≥ 85 , 女性 ≥ 80 者。BMI = 体重(kg)/身高(m²)。

6. 一般化验检查:①空腹采血一般于早晨 7:00-8:00 之间。采血时受检验者采取坐位安静 5 min 后从肘静脉采血。血样要求室温放置不超过 45 min 后送血。运送血样有保温冰筒, 尽量减少路途颠簸。②在解放军总医院生化科化验。用宝灵曼公司生产的检测试剂盒及日立 747 型全自动生化分析仪进行 TG、TC、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及空腹血糖浓度测定。检测质量控制达到 WHO 标准。正常值: TG 0.4~1.7 mmol/L; TC 1.0~5.7 mmol/L; HDL-C 1.0~1.6 mmol/L; LDL-C < 3.4 mmol/L; 空腹血糖 3.4~6.2 mmol/L。

7. 统计学分析:应用 SPSS 10.0 统计软件进行如下分析:①PAOD 组与非 PAOD 对照组间的一般统计描述;组间血浆纤维蛋白原、最大聚集率和 3 min 聚集率的 *t* 检验;②在两组中以血浆纤维蛋白原、血小板最大聚集率和 3 min 聚集率, 以及本研究涉及的年龄、性别、吸烟、家族史、肥胖、高血压病、糖尿病、冠心病、脑卒中、TG、TC、HDL-C、LDL-C、空腹血糖等对 PAOD 的患病有影响的因素为自变量, 是否患有 PAOD 为因变量;进行对 PAOD 的患病有无影响的 logistic 回归分析。设患 PAOD 值为 0, 未患 PAOD 值为 1;自变量阳性值为 0, 阴性值为 1。

结 果

在 PAOD 与非 PAOD 的病例对照中, 病例组 PAOD 者 232 例, 其中男 73 例, 女 159 例, 平均年龄 70.97 岁 \pm 6.46 岁;非 PAOD 对照组中 464 人, 其中男 217 人, 女 247 人, 平均年龄 68.63 岁 \pm 5.29 岁。血浆纤维蛋白原: 病例组 435.45 mg/dl \pm 115.25 mg/dl, 对照组 360.96 mg/dl \pm 93.52 mg/dl, 两组检验差异有统计学意义($P=0.001$), 说明 PAOD 患者中血浆纤维蛋白原水平高于非 PAOD 组。血小板 3 min 聚集率: 病例组 48.76% \pm 23.90%, 对照组 43.50% \pm 26.76%, 两组 *t* 检验 $P=0.012$, 说明 PAOD 患者血小板聚集高于非 PAOD 组, 血小板最大聚集率两组差异无统计学意义(表 1)。

在两组中, 血浆纤维蛋白原、血小板最大聚集率

和 3 min 聚集率作为对 PAOD 的患病有影响的因素, 同其他年龄、性别、吸烟、家族史、肥胖、高血压病、糖尿病、冠心病、脑卒中、TG、TC、HDL-C、LDL-C、空腹血糖等影响因素一同进行 logistic 逐步回归分析, logistic 回归结果显示血浆纤维蛋白原($P=0.001$, $OR=0.994$, 95% $CI:0.992\sim0.994$)及 3 min 血小板聚集率($P=0.003$, $OR=0.578$, 95% $CI:0.403\sim0.829$)对此 PAOD 的患病有显著影响, 同时也说明血浆纤维蛋白原、3 min 血小板聚集率对 PAOD 的影响不与其他影响因素混合协同(表 2、3)。

表1 PAOD 组与非 PAOD 组间的相关影响因素 (连续自变量)比较

因 素	PAOD($n=232$)	非 PAOD($n=464$)
年龄(岁)	70.97 \pm 6.46	68.63 \pm 5.29
TG(mmol/L)	1.647 \pm 0.981	1.549 \pm 1.001
TC(mmol/L)	5.443 \pm 1.094	5.139 \pm 0.936
HDL-C(mmol/L)	1.355 \pm 0.313	1.358 \pm 0.354
LDL-C(mmol/L)	3.328 \pm 0.882	3.224 \pm 0.799
空腹血糖(mmol/L)	6.316 \pm 1.928	6.017 \pm 1.795
血浆纤维蛋白原(mg/dl)*	435.45 \pm 115.25	360.96 \pm 93.52
血小板 3 min 聚集率(%) [#]	48.76 \pm 23.90	43.50 \pm 26.76
最大聚集率(%) [△]	52.12 \pm 22.06	49.33 \pm 24.56

注:表内数据为 $\bar{x} \pm s$; * $t=9.147, P=0.001$; # $t=2.531, P=0.012$; $\Delta t=1.459, P=0.145$

表2 两组中对 PAOD 患病有显著影响意义的 logistic 回归分析结果

因 素	β	s_x	<i>P</i> 值	OR 值(95% CI)
性别	-0.654	0.197	0.001	0.520(0.353~0.765)
年龄	-0.093	0.016	0.001	0.912(0.883~0.941)
高血压	1.359	0.376	0.001	3.894(1.864~8.134)
HDL-C	1.294	0.325	0.001	3.647(1.929~6.894)
3 min 血小板聚集率	-0.549	0.184	0.003	0.578(0.403~0.829)
血浆纤维蛋白原	-0.006	0.001	0.001	0.994(0.992~0.994)

讨 论

血浆纤维蛋白原、血小板聚集对动脉粥样硬化的影响一直是近年来相关基础及临床研究的热点。但二者对老年 PAOD 的作用却很少见报道。本研究通过病例对照研究, 对血浆纤维蛋白原、血小板聚集率与老年 PAOD 的关系进行初步探讨。结果显示:PAOD 组血浆纤维蛋白原($P=0.001$)及 3 min 血小板聚集率($P=0.012$)均高于对照组。logistic 多因素分析也证实血浆纤维蛋白原及 3 min 血小板聚集率是对 PAOD 有显著影响意义的因素。很多研究报道^[8,9], 血浆纤维蛋白原增高是动脉粥样硬

化形成的重要的、独立的危险因素。英国 Leng 等^[10]也报道老年 PAOD 中,股动脉斑块的形成与血浆纤维蛋白原水平增高有关。基础医学的研究也证实^[11],血浆纤维蛋白原参与动脉粥样硬化斑块形成,并刺激血管平滑肌细胞的增殖反应。降低血浆纤维蛋白原水平是否有助于预防和延缓老年 PAOD 的形成和发展有待于进一步前瞻性研究结果证实。

表3 PAOD组与非PAOD组间的相关影响因素
(分类自变量)频数分布

因素	PAOD组	非PAOD组
性别		
男	73(31.4)	217(46.7)
女	159(68.5)	247(53.3)
吸烟		
有	86(37.1)	156(33.7)
无	146(62.9)	308(66.3)
家族史		
有	113(48.7)	239(51.5)
无	119(51.3)	225(48.5)
高血压		
有	145(62.5)	230(49.6)
无	87(37.5)	234(50.4)
糖尿病		
有	70(30.2)	112(24.2)
无	162(69.8)	352(75.8)
冠心病		
有	100(43.1)	175(37.8)
无	132(56.9)	289(62.2)
中风		
有	56(24.1)	66(14.4)
无	176(75.9)	398(85.6)
肥胖		
有	186(80.2)	352(75.8)
无	46(19.8)	112(24.2)

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%)

血小板聚集功能增加是动脉附壁血小板一纤维型血栓形成的重要影响因素,从而影响动脉粥样硬化的进程。本研究中,因老年人普遍血小板聚集功能增强,因此取3 min聚集率(通常取5 min聚集率)及最大聚集率观察其血小板聚集功能。PAOD组3 min血小板聚集率($P=0.012$)高于对照组,多因素分析结果也证实3 min血小板聚集率为对PAOD患病有显著影响意义的因素,这说明PAOD患者中血小板聚集功能增强。这与老年PAOD患者中血管狭窄处切应力高、血黏度高、有持续血管内皮损伤而易激活血小板聚集功能有关^[12],很多临床治疗抗血小板聚集药物也证实抗血小板聚集有助于预防及延缓PAOD的形成与发展^[13]。

本研究结果显示,老年PAOD患者中血浆纤维蛋白原增高,血小板聚集功能增强,这为老年PAOD

患者的降低血浆纤维蛋白原及血小板聚集功能的治疗提供了参考。但此研究仅限于横断面影响因素研究,血浆纤维蛋白原及血小板聚集功能对老年PAOD形成及发展的影响有待于进一步研究证实。

参 考 文 献

- Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the cardiovascular health study. *Circulation*, 1993, 88: 837-845.
- Stout RW, Crawford VLS, Mcdermott MJ, et al. Seasonal changes in haemostatic factors in young and elderly subjects. *Age and Ageing*, 1996, 25: 256-258.
- Schroll M, Munck O. Estimation of peripheral atherosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population study of 60-year-old men and women. *J Chronic Dis*, 1981, 34: 261-269.
- Thulesius O, Gjores JA. Use of Doppler shift detection for determining peripheral arterial blood pressure. *Angiology*, 1971, 22: 594-603.
- Chamberlain J, Housley E, MacPherson AIS. The relationship between ultrasound assessment and angiography in occlusive arterial disease of the lower limb. *Br J Surg*, 1975, 62: 64-67.
- 血脂异常防治建议. *中华心血管病杂志*, 1997, 25: 169-172.
- 中国肥胖问题工作组数据原总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值: 适宜体重指数和腰围切点的研究. *中华流行病学杂志*, 2002, 23: 5-10.
- Rumley A, Lowe GDO, Norrie J, et al. Blood rheology and outcome in one West of Scotland Coronary Prevention Study is the benefit of lipoprotein reduction partly due to lower viscosity. *Br J Haematol*, 1997, 97: 78.
- Shinichi S, Masakazu N, Minoru L, et al. Plasma fibrinogen and coronary heart disease in Urban Japanese. *J Am Epid*, 2000, 152: 420-431.
- Leng GC, Papacosta O, Whincup P, et al. Femoral atherosclerosis in an older British population: prevalence and risk factors. *Atherosclerosis*, 2000, 152: 167-174.
- 王雪青, 刘乃奎, 董林旺, 等. 纤维蛋白原在动脉粥样硬化中的作用. *中国病理生理杂志*, 1997, 13: 270-273.
- Hoffmann U, Leu AJ. Secondary prevention of arteriosclerosis. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 1996, 85: 1201-1205.
- Hafner J, De Moerloose P, Bounameaux H. Oral anticoagulation alone or in combination with aspirin: risks and benefits. *Vasa*, 1996, 25: 1-12.

(收稿日期: 2004-04-28)

(本文编辑: 张林东)